

مرور سیستماتیک بر نقش گیاهان دارویی و ترکیبات مشتق شده از آن ها بر کاهش سمیت دستگاه تناسلی نر ناشی از تجویز سیکلوفسفامید

محمد افخمی اردکانی^۱، مجید اسدی سامانی^{۲*}، مهسا صالحیان دهکردی^۳، ابراهیم لطیفی^۴

^۱دانشجو، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران؛ ^۲کمیته تحقیقات دانشجویی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد،

ایران؛ ^۳دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهرکرد، شهرکرد، ایران؛ ^۴دانشجو، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۴/۱۰/۳۰ تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۱/۳

چکیده:

زمینه و هدف: داروی شیمیایی سیکلوفسفامید علی رغم اثرات دارویی چشمگیری که در درمان بیماری های متعدد به ویژه سرطان دارد، با عوارض جانبی متعددی همراه می باشد که کاربرد آن را تا حدودی محدود نموده است. این مطالعه مروری قصد دارد اثرات محافظتی گیاهان دارویی و ترکیبات مشتق شده از آن ها را بر کاهش عوارض حاصل از داروی سیکلوفسفامید بر روی دستگاه تناسلی نر مرور و نقش گیاهان را در خصوص کاهش این عوارض جانبی مورد بررسی و تحلیل قرار دهد.

روش بررسی: برای انجام این مطالعه مروری واژگان کلیدی سیکلوفسفامید، دستگاه تناسلی نر، سمیت، سرطان، شیمی درمانی، عوارض جانبی در ترکیب با واژگان گیاهان دارویی، داروهای گیاهی و ترکیبات طبیعی از پایگاه های اطلاعاتی ISI، پابمد، اسکاپوس و گوگل اسکالر جستجو شدند. بر اساس معیارهای انتخاب تعداد ۲۰ مقاله که در محدوده سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۵ منتشر شده بودند، انتخاب و وارد مطالعه شدند.

یافته ها: از میان ۲۰ مقاله، ۱۳ مقاله مربوط به عصاره های گیاهی، ۳ مقاله مربوط به ترکیبات فعال گیاهی، ۲ مقاله مربوط به اسانس های روغنی و ۲ مقاله نیز مربوط به داروهای گیاهی بودند که مشخصات پایه ای آن ها، تأثیر محافظتی این گیاهان و همچنین ترکیبات موثر آن ها بر روی سمیت دستگاه تولید مثلی جنس نر ناشی از تجویز سیکلوفسفامید مورد بحث قرار گرفت.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد، گیاهانی که دارای ترکیبات آنتی اکسیدانی نظیر فلاونوئیدها هستند قادرند سمیت ناشی از تجویز سیکلوفسفامید را که سبب بروز استرس اکسیداتیو و افزایش رادیکال های آزاد می گردند، در بافت بیضه کاهش دهند، لذا پیشنهاد می گردد، گیاهانی که اثرات آنتی اکسیدانی چشمگیری دارند، در کنار داروی سیکلوفسفامید تجویز و اثرات محافظتی آن ها نسبت به گیاهان و ترکیبات مشتق شده از آن ها که اثرات محافظتی آن ها بررسی شده است، مقایسه گردد.

واژه های کلیدی: سیکلوفسفامید، دستگاه تناسلی نر، استرس اکسیداتیو، ترکیبات فنلی.

مقدمه:

روماتوئید آرتریت و مولتیپل اسکلوزیس مورد استفاده قرار می گیرد (۱،۲). سیکلوفسفامید با القای تمایز سلول های TH 17، کاهش تعداد سلول های T تنظیم کننده و افزایش اینترفرون نوع یک باعث تنظیم سیستم ایمنی می گردد (۳-۵). سیکلوفسفامید در کبد

سیکوفسفامید (Cyclophosphamide=CP) از سال ۱۹۵۰ به عنوان عاملی ضد سرطان مورد استفاده قرار گرفته است؛ همچنین این دارو دارای اثرات تعدیل کننده ی سیستم ایمنی بوده و در درمان انواع تومورها، پیوند اعضا و بیماری های خود ایمن شامل:

*نویسنده مسئول: شهرکرد- دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد- مرکز تحقیقات گیاهان دارویی- کمیته تحقیقات دانشجویی- تلفن: ۰۹۱۳۲۸۵۳۹۱۴

E-mail: biology_2011@yahoo.com

توسط سیتوکروم P450 ابتدا به ۴- هیدروکسی سیکلوفسفامید متابولیزه و سپس این ترکیب وارد سلول ها شده و به طور خود به خود به فسفرآمید-موستارد (Phosphoramid mustard) و آکرولئین (Acrolein) تجزیه می شود (۶،۷). فسفرآمید-موستارد با اتصال گروه آلکیل به DNA آن را آلکیل کرده و مانع همانندسازی آن می گردد و باعث توقف رشد سلول های توموری می شود. با این حال آکرولئین به علت تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS) و اکسید نیتریک دارای اثرات سمی بر روی سلول های سالم بدن می باشد و منجر به تولید پروکسی نیتريت می گردد که لیپیدها، پروتئین ها و DNA داخل سلولی را تخریب می کند (۸). مطالعات مختلف نیز عوارض جانبی این دارو را بررسی و گزارش نموده اند. به عنوان مثال اخیراً نشان داده شده است که تیمار تک دوزی از این دارو (۱۰۰ mg/kg) سبب القای استرس اکسیداتیو در کبد موش می شود (۲)؛ همچنین درمان با سیکلوفسفامید سبب بروز سیستیت هموراژیک (hemorrhagic cystitis) می گردد که نوعی عفونت ادراری بوده و سبب التهاب مثانه، خونریزی، بازرگ زایی و نکروز بخش تحتانی دستگاه ادراری می گردد (۹،۱۰)؛ همچنین از عوارض جانبی مهم شیمی درمانی با سیکلوفسفامید اثرات سمی آن روی غدد جنسی می باشد که می تواند منجر به ناباروری گردد. در تأیید این مطلب افزایش بروز ناهنجاری های اسپرمی شامل الیگواسپرمی و آروسپرمی در بیماران تحت درمان با سیکلوفسفامید نشان داده شده است (۱۱). علاوه بر این تزریق سیکلوفسفامید به موش های صحرایی نر باعث آسیب به سلول های جنسی حیوان نر شده است؛ همچنین شکل کروماتین در این سلول ها تغییر یافته و در صورت لقاح با تخمک، فعالیت ژنتیکی تخمک تغییر و به مرگ جنین منجر گردیده است (۱۲،۱۳).

بر اساس شواهد موجود سیکلوفسفامید علی رغم اثرات چشمگیر دارویی در درمان بیماری های متعدد به ویژه سرطان دارای عوارض جانبی متعدد به ویژه بر روی سیستم تناسلی می باشد که کاربرد آن را تا حدودی محدود نموده است. بر این اساس یافتن ترکیبات جدید که بتوانند در کنار داروی اصلی استفاده شوند و عوارض دارو را کاهش و حتی بتوانند باعث افزایش اثر دارو و کارایی آن گردند احساس می گردند. در این بین گیاهان دارویی از موهبت های الهی اند که بشر از دیرباز از آن ها برای درمان بیماری ها بهره جسته است و تحقیقات اخیر نیز ضمن بررسی کاربردهای سنتی آن ها در مناطق مختلف، به بررسی اثرات درمانی آن ها برای پیشگیری و درمان بیماری ها پرداخته اند (۲۲-۱۴)؛ همچنین اثر بسیاری از این گیاهان و ترکیبات مشتق شده از آن ها را برای کاهش عوارض جانبی بیماری های مختلف بررسی نموده اند (۲۶-۲۳).

در همین راستا تحقیقات گسترده ای نیز به منظور شناسایی ترکیبات طبیعی از گیاهان دارویی که بتوانند عوارض جانبی داروی سیکلوفسفامید را کاهش دهند صورت گرفته است، لذا این مطالعه مروری قصد دارد به صورت متمرکز اثرات گیاهان دارویی و ترکیبات مشتق شده از آن ها را بر روی دستگاه تناسلی نر مرور و اثرات محافظتی آن ها را بر علیه این عوارض گزارش و به نوعی مسیر، سوگیری و نقش گیاهان را در خصوص کاهش این عوارض جانبی مورد بررسی و تحلیل قرار دهد.

روش بررسی:

برای انجام این مطالعه مروری واژگان کلیدی شامل سیکلوفسفامید، دستگاه تناسلی نر، سمیت، سرطان، شیمی درمانی، عوارض جانبی در ترکیب با واژگان گیاهان دارویی، داروهای گیاهی و ترکیبات

آن ها بر روی سمیت دستگاه تولید مثلی جنس نر ناشی از تجویز سیکلوفسفامید مورد بحث قرار گرفت.

عصاره های گیاهی

۱: گیاه سیاه دانه با نام علمی *Nigella sativa* L. گیاهی علفی و ۱ ساله از خانواده آلاله (*Ranunculaceae*) است که از مدیترانه سرچشمه گرفته است، اما در سایر نقاط جهان از جمله آسیا، آفریقا و شبه جزیره عربستان کشت می شود (۲۷). این گیاه دارای استفاده های گسترده ای در طب سنتی می باشد (۲۸). Rahman و همکاران با القای سمیت در دستگاه تولید مثلی موش نر توسط CP تأثیر گیاه سیاه دانه را مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان داد که CP باعث کاهش قابل توجه در تعداد اسپرم، افزایش قابل ملاحظه ای در اسپرم های غیر طبیعی و همچنین تخریب و تحلیل بافت بیضه شده است. این در حالی است که تجویز همزمان آن با سیاه دانه سبب بهبود در هیستومورفولوژی بافت بیضه و افزایش قابل توجه در تعداد و طبیعی بودن اسپرم ها شده بود. آن ها پیشنهاد کردند که سیاه دانه دارای اثرات بازسازی بافتی و همچنین اثرات محافظتی در مقابل آسیب اکسیداتیو القا شده توسط CP در دستگاه تولید مثلی نر می باشد (۲۹).

۲: چای سبز با نام علمی *Camellia sinensis* گیاهی از خانواده چاییان (*Theaceae*) می باشد که به علت داشتن ترکیبات پلی فنولی دارای فعالیت آنتی اکسیدانی و همچنین قدرت مهارکنندگی رادیکال های آزاد می باشد (۳۰). بررسی تأثیر دم کرده ی چای سبز روی سمیت ناشی از CP در دستگاه تولید مثلی موش نر نشان داده است که چای سبز قادر است، به طور قابل توجهی شاخص های استرس اکسیداتیو نظیر MDA را در بافت بیضه کاهش دهد و همچنین باعث افزایش در تعداد و تحرک اسپرم ها شود (۳۱).

طبیعی از پایگاه های داده ای ISI، پابمد، اسکاپوس و گوگل اسکالر جستجو شدند. در این پایگاه ها با استفاده از جستجوی پیشرفته محدودی زمانی انتشار مقالات بین سال های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۵ انتخاب گردید. برای انتخاب مقالات برای ورود به مطالعه عنوان و چکیده ی آنان مطالعه و سپس در صورت مفید و ضروری بودن، متن کامل و اصل مقاله جهت ارزیابی دقیق تر استحصال شد. معیارهای ورود مقالات به مطالعه شامل: دارا بودن چکیده انگلیسی، ایجاد شدن سمیت به وسیله ی سیکلوفسفامید با تمرکز بر روی دستگاه تناسلی نر، استفاده از گیاهان دارویی و ترکیبات موثر آن ها در کاهش سمیت ناشی از سیکلوفسفامید و نیز تجربی بودن مطالعه به صورت *in vivo* و *in vitro* بودند.

یافته ها:

در جستجو اولیه بر اساس کلید واژگان انتخابی ۶۵۳ چکیده جهت بررسی تشخیص داده شد. پس از حذف مقالات تکراری (۷۵ چکیده) چکیده ها بر اساس عنوان مطالعه گردید (۵۷۸ چکیده). ۴۸۲ چکیده به علت انگلیسی نبودن، عدم استفاده از گیاهان دارویی و همچنین عدم استفاده از سیکلوفسفامید جهت القای سمیت حذف شدند. متن کامل ۹۶ مقاله استحصال گردید و مورد مطالعه قرار گرفت. ۷۶ چکیده به دلیل طراحی اشتباه آزمایش، عدم وجود گروه کنترل، عدم گزارش ترکیب موثر گیاهی و همچنین عدم تمرکز بر روی دستگاه تولید مثل نر حذف گردید. در نهایت ۲۰ مقاله در این مطالعه ی مروری استفاده شد.

از میان ۲۰ مقاله، ۱۳ مقاله مربوط به عصاره های گیاهی، ۳ مقاله مربوط به ترکیبات فعال گیاهی، ۲ مقاله مربوط به اسانس های روغنی و ۲ مقاله نیز مربوط به داروهای گیاهی بودند که مشخصات پایه ای آن ها، تأثیر محافظتی این گیاهان و همچنین ترکیبات موثر

۳: گیاه جنسینگ (*Ginseng*) که دارای گونه های متعددی می باشد ۱ آنتی اکسیدان قوی است که دارای استفاده های گسترده ای نظیر ضد سرطان، ضد پیری، ضد استرس و همچنین تقویت سیستم ایمنی می باشد (۳۲،۳۳). عصاره ی *American ginseng* باعث افزایش در تعداد اسپرم های اپیدیدیمال می شود. این عصاره باعث افزایش قابل ملاحظه ای در تحرک اسپرم ها و کاهش اسپرم های مرده و غیر طبیعی در دستگاه تولید مثلی رت نر متعاقب تجویز CP می گردد (۳۴)؛ همچنین مطالعات زیادی فعالیت آنتی اکسیدانی و آندروژنی *Ginger* را گزارش داده اند (۳۵).

۴: گیاه کدو پوست کاغذی با نام علمی (*Cucurbita pepo var. styriaca*) از خانواده ی کدوئیان (*Cucurbitaceae*) می باشد که دانه و برگ این گیاه در طب سنتی بسیار مورد استفاده می باشد (۳۶). القای سمیت به وسیله CP و سپس تیمار با ترکیب عصاره های دانه کدو پوست کاغذی و جنسینگ نشان داده است که این ترکیب باعث افزایش قابل ملاحظه ای در تعداد سلول های زایا در بافت بیضه و همچنین افزایش سطح سرمی آنتی اکسیدان در رت های نر می گردد (۳۷). آقایی و همکاران نیز با استفاده تک عصاره ای از دانه کدو پوست کاغذی مشاهده کردند که مقدار اسپرم ها، همچنین مواردی شامل تحرک، طبیعی بودن و قابلیت زنده ماندن اسپرم ها افزایش می یابد. نتایج آن ها بهبود قابل ملاحظه ای را در هیستومورفولوژی اپیدیدیم نشان داد (۳۸).

۵: گیاه زنجبیل (*Zingiber officinale*) که به خانواده زنجبیلیان (*Zingiberaceae*) تعلق دارد، نیز اثرات محافظتی اش بر روی بیضه موش های صحرایی که تحت تیمار با سیکلوفسفامید قرار گرفته اند، بررسی شده است. عصاره دانه کدو پوست کاغذی با عصاره زنجبیل باعث بهبود هیستومورفولوژی بافت بیضه،

افزایش تعداد اسپرم و سلول های سرتولی و همچنین افزایش سطح سرمی آنتی اکسیدانی شده است (۳۹).

۶: دارچین (*Cinnamon*) با نام علمی *Cinnamomum zeylanicum* Nees گیاهی معطر با ترکیبات شیمیایی مفیدی می باشد. این گیاه دارای اثرات درمانی از قبیل ضد اسپاسم، ضد نفخ، ضد اسهال و ضد انگل می باشد (۴۰). بررسی تأثیرات عصاره ی هیدروالکلی این گیاه روی دستگاه تولید مثلی رت نر متعاقب تجویز CP نشان داده است که عصاره ی هیدروالکلی دارچین قادر است سطح سرمی تستوسترون را افزایش داده و همچنین باعث افزایش قابل ملاحظه ای در وزن بیضه گردد. دارچین قادر است تا حدی اثرات سمی CP بر دستگاه تناسلی نر را بهبود بخشد (۴۱).

۷: گیاه زالزالک گیاهی از خانواده ی *Rosaceae* بوده که در مناطق معتدل شمالی نظیر شرق آسیا، اروپا و شمال شرق آمریکا یافت می شود. در قدیمی ترین دارونامه های رسمی جهان از زالزالک به عنوان دارو یاد شده است (۴۲). استفاده از عصاره ی آبی خفچه (*Crataegus monogyna*) که گونه ای از جنس زالزالک است. جهت کاهش سمیت القا شده توسط CP در دستگاه تولید مثلی رت نر استفاده شده است. این عصاره علاوه بر افزایش تعداد اسپرم ها و افزایش اسپرم های طبیعی سبب افزایش شاخص هایی نظیر شاخص های تمایز توبولی ($\text{Tubule differentiation index} = \text{TDI}$) و شاخص اسپرم ($\text{Spermiation index} = \text{SPI}$) در بافت بیضه می گردد. عصاره این گیاه تا حدودی قادر است اثرات جانبی CP روی دستگاه تناسلی نر را بهبود بخشد (۴۳).

۸: گیاه بکرایی (*Aegle marmelos*) گیاه بومی هند و از خانواده سداب بوده که بیش از ۵۰۰۰ سال

است که توسط ساکنان شبه جزیره ی هند مورد استفاده قرار می گیرد. برگ، ریشه، دانه و میوه های این گیاه به طور گسترده در طب سنتی هند مورد استفاده بوده است (۴۴). عصاره ی میوه ی این گیاه باعث کاهش اسپرم های غیر طبیعی و همچنین کاهش متافاز غیر طبیعی در سلول های میوزی بافت بیضه ی موش های تیمار شده با CP می گردد (۴۵).

۹: گیاه *Phyllanthus fraternus Webster* از خانواده *Phyllanthaceae* بوده و توسط مردم بومی جهت درمان برخی بیماری ها از قبیل تومورها، آنفلوانزا، اسهال خونی، دیابت، تب و غیره مورد استفاده قرار می گیرد (۴۶). بر طبق گزارش Singh و همکاران عصاره ی آبی این گیاه سبب افزایش در تعداد، تحرک و طبیعی بودن اسپرم ها شده، همچنین سبب بهبود آسیب DNA اسپرم و کاهش استرس اکسیداتیو القا شده توسط CP در بافت بیضه ی موش نر شده است (۴۷).

۱۰: گیاه دارویی بومادران با نام علمی (*Achillea millefolium*) گیاهی از خانواده ی آفتابگردان (*Asteraceae*) می باشد که بیش از ۳۰۰۰ سال در بسیاری از فرهنگ ها به عنوان گیاه دارویی مورد استفاده بوده است (۴۸). تأثیرات عصاره ی آبی بومادران روی سمیت دستگاه تولید مثلی رت نر متعاقب تجویز CP نشان داده که عصاره ی آبی بومادران سبب افزایش در تعداد و تحرک اسپرم ها و کاهش در اسپرم های غیر طبیعی می شود؛ همچنین این عصاره باعث افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی بافت بیضه در مقابل سمیت ناشی از CP می گردد. عصاره آبی این گیاه می تواند سمیت ناشی از CP در دستگاه تناسلی نر را کاهش دهد (۴۹،۵۰).

۱۱: گیاه انار (*Punica granatum L.*) در طب سنتی جهت درمان اسهال، اسکوربوت و لختگی خون،

مورد استفاده می باشد (۵۱،۱۴). این گیاه دارای خواص دارویی نظیر آنتی باکتریال، آنتی اکسیدان، ضد التهاب و ضد سرطان بوده، به همین دلیل امروزه مورد توجه گسترده ای می باشد (۵۲). عصاره ی الکلی انار سبب افزایش قابل ملاحظه ای در تعداد اسپرم ها و تحرک آن ها شده است؛ همچنین سطح سرمی هورمون تستوسترون به طور قابل ملاحظه ای افزایش نشان داده است؛ علاوه بر این یک کاهش در میزان استرس اکسیداتیو را در بافت بیضه باعث گردیده است. عصاره ی الکلی انار قادر است، از طریق مهار ROS، سمیت ناشی از CP را در دستگاه تولید مثلی تخفیف دهد (۵۳).
۱۲: جینکو آخرین عضو از خانواده ی کهن داریان (*Ginkgoaceae*) می باشد که حدود ۲۰۰ میلیون سال است، روی زمین رشد می کند و به عنوان یک فسیل زنده شناخته می شود (۵۴). در طب سنتی چین برای درمان برخی بیماری ها نظیر بیماری های تنفسی از *Ginkgo biloba* استفاده می شود (۵۵). تیمار عصاره ی *Ginkgo biloba* روی موش های تحت تجویز CP اثرات این گیاه را روی دستگاه تولید مثلی نر نشان داده است. این عصاره قادر است، علاوه بر افزایش تعداد اسپرم ها، تحرک و درصد طبیعی بودن اسپرم ها را نیز افزایش دهد؛ همچنین بهبود قابل توجهی در هیستومورفولوژی بافت بیضه ایجاد می نماید. تأثیر دیگر این عصاره کاهش شاخص های استرس اکسیداتیو در بافت بیضه ی موش های مورد آزمایش می باشد. در واقع عصاره ی *Ginkgo biloba* دارای اثرات محافظتی بر علیه سمیت دستگاه تولید مثلی نر ناشی از تجویز CP می باشد (۵۶).

۱۳: گیاه هانگ ژی با نام علمی (*Astragalus membranaceus*)، گونه ای از جنس گون، یک داروی طب سنتی در چین می باشد که به خانواده بقولات (*Fabaceae*) تعلق دارد (۵۷). عصاره ی ریشه ی *Astragalus membranaceus*

به طور قابل ملاحظه ای مقدار و درصد تحریک و همچنین میزان طبیعی بودن اسپرم ها را در موش های نر تیمار شده با CP افزایش می دهد؛ همچنین میزان بیان ژن cAMP-responsive element modulator (CREM) را به طور قابل ملاحظه ای در این موش ها افزایش می دهد (۵۸).

۱۴: شنبلیله (*Trigonella foenum*) که همچون گیاه هانگ زی به خانواده بقولات (*Fabaceae*) تعلق دارد. گیاهی دارویی سنتی می باشد که دارای فعالیت آنتی توموری می باشد (۵۹). نتایج یک تحقیق که توسط Sakr و همکاران انجام گرفت، بهبود هیستومورفولوژی بافت بیضه همچنین کاهش شاخص های استرس اکسیداتیو در موش های تیمار شده توسط عصاره ی دانه شنبلیله را متعاقب تجویز CP نشان داد. محققین این مطالعه پیشنهاد کردند که تأثیر آنتی اکسیدانی عصاره ی دانه شنبلیله باعث بهبود آسیب بیضه متعاقب تجویز CP در موش های نر می گردد (۶۰).

اسانس های گیاهی

۱: *Foeniculum vulgare* از خانواده ی *Apiaceae* بوده که در انگلیسی Fennel نامیده می شود. این گیاه به عنوان یک گیاه دارویی سنتی شناخته می شود و بومی جنوب اروپا و مدیترانه می باشد. *Foeniculum vulgare* دارای خواص آنتی اکسیدانی می باشد (۶۱، ۱۸). Tripathi و همکاران اثرات آنتی موتاسیونی اسانس روغنی *Foeniculum vulgare* را روی سمیت ناشی از CP در موش های نر مورد بررسی قرار دادند. این محققین کاهش قابل توجهی را در تعداد اسپرم های غیر طبیعی و همچنین شاخص های استرس اکسیداتیو در موش های تیمار شده با اسانس این گیاه مشاهده کردند. نتایج آن ها نشان داد که *Foeniculum vulgare* essential oil دارای قابلیت کاهش استرس اکسیداتیو و همچنین genotoxicity ایجاد شده توسط CP می باشد (۶۲).

۲: *Satureja khuzestanica* از خانواده ی *Lamiaceae* بوده و یک گیاه بومی در جنوب ایران می باشد. این گیاه در طب محلی به عنوان ضد درد و ضد عفونت شناخته می شود (۶۳). Rezvanfar و همکاران با بررسی اثرات *Satureja khuzestanica* essential oil روی سمیت دستگاه تولید مثلی رت نر متعاقب تجویز CP گزارش دادند که این اسانس قادر است به میزان قابل ملاحظه ای تعداد و درصد تحرک اسپرم ها را افزایش دهد؛ همچنین آن ها شاهد کاهش قابل ملاحظه ای در میزان شاخص های استرس اکسیداتیو بودند. از دیگر یافته های آن ها افزایش سطح سرمی تستوسترون همچنین بهبود شاخص های هیستولوژیکی بافت بیضه و در کل افزایش سطح باروری در رت های تیمار شده با *Satureja khuzestanica* essential oil بود (۶۴).

ترکیبات گیاهی

۱: فلاونوئیدها از اصلی ترین ترکیبات گیاه اپیمدیوم (*Herba epimedii*= *Epimedium*) می باشند. بررسی اثر فلاونوئیدهای این گیاه روی سمیت دستگاه تولید مثل موش نر ناشی از تجویز CP نشان داده است که این فلاونوئیدها قادراند تا میزان قابل ملاحظه ای مقدار اسپرم ها را افزایش و استرس اکسیداتیو را کاهش دهند؛ همچنین این فلاونوئیدها میزان بیان ژن Bcl-2 را افزایش و میزان بیان ژن Bax را کاهش قابل ملاحظه ای داده اند. در نتیجه باعث کاهش قابل ملاحظه ای در شاخص آپوپتوزی در بافت بیضه شده اند. در واقع این فلاونوئیدها توانسته اند، با مهار استرس اکسیداتیو، سمیت ایجاد شده توسط CP در دستگاه تناسلی نر را به طور مفیدی کاهش دهند (۶۵-۶۸).

۲: اسید گالیک (*GA, 3,4,5-trihydroxybenzoic acid*) یک ماده ی پلی فنولیک مهم در چای سبز، انگور، گردو، انبه و برخی دیگر از گیاهان دارویی می باشد (۶۹). مطالعات نشان داده اند که اسید گالیک دارای خواصی

نظیر آنتی اکسیدانی، آنتی میکروبیال، ضد سرطان، ضد قارچ، ضد عفونت و کاهنده ی رادیکال های آزاد می باشد (۷۰، ۷۱). با توجه به سمیت ایجاد شده در دستگاه تولید مثلی رت های نر توسط CP، Oyagbemi و همکاران گزارش کردند که اسید گالیک قادر است، علاوه بر بهبود خصوصیات هیستومورفولوژی بافت بیضه، کیفیت اسپرم ها را نیز بهبود بخشد؛ همچنین نتایج آن ها کاهش قابل ملاحظه ای را در شاخص های استرس اکسیداتیو نشان داد. آن ها پیشنهاد دادند که اسید گالیک اثرات جانبی CP را روی دستگاه تولید مثلی نر تخفیف می دهد (۷۲).

۳: یک گلیکوزید فلاونولی با نام روتین (3', 4', 5, 7-tetrahydroxy-flavone-3-rutinoside= Rutin) می باشد که از کوئرستین فلاونولی (Flavonol quercetin) و روتینوز دی ساکاریدی (Disaccharide rutinose) تشکیل شده است (۷۳). Rutin دارای خاصیت آنتی اکسیدانی می باشد (۷۴). Abarikwu و همکاران با استفاده از CP سمیت را در دستگاه تولید مثلی رت های نر القا کرده و اثرات Rutin را در تخفیف این سمیت بررسی کردند. Rutin به طور قابل توجهی مقدار و درصد تحرک اسپرم ها را کاهش داد؛ همچنین این ترکیب توانست به مقدار زیادی شاخص های استرس اکسیداتیو را کاهش دهد. این محققین پیشنهاد دادند که Rutin قادر است سمیت ناشی از CP را در دستگاه تولید مثلی بهبود بخشد (۷۵).

داروهای گیاهی

۱: Yukmijihwang-tang یک فرمول داروی گیاهی سنتی است که جهت اختلالات تولید مثلی استفاده می گردد (۷۶). این داروی گیاهی دارای خاصیت آنتی اکسیدانی می باشد (۷۷). Oh و همکاران به منظور بررسی اثرات این ترکیب ابتدا سمیت را توسط CP در دستگاه تولید مثلی رت نر ایجاد کرده و سپس

رت ها را تحت تیمار Yukmijihwang-tang قرار دادند. نتایج آن ها افزایش قابل ملاحظه ای را در تعداد اسپرم ها و کاهش قابل ملاحظه ای را در سطح MDA در بافت بیضه نشان داد؛ همچنین این محققین افزایشی را در میزان بیان ژن CREM مشاهده کردند. طبق این نتایج آن ها پیشنهاد کردند که Yukmijihwang-tang قادر به مهار افزایش لیپید پراکسیداسیون و محافظت از دستگاه تولید مثلی نر متعاقب تجویز CP می باشد (۷۸).

۲: کپسول Yangjing یکی دیگر از داروهای گیاهی ترکیبی سنتی چین می باشد که به مدت بیش از ۱۰ سال است که در چین از این دارو جهت درمان برخی اختلالات جنسی از قبیل ناباروری استفاده می شود. مطالعات بالینی نشان داده اند که این داروی گیاهی می تواند غلظت و تحرک اسپرم ها را بهبود بخشد و همچنین باعث ترمیم DNA در مردان نابارور گردد (۷۹، ۸۰). Zhao و همکاران گزارش نمودند که کپسول Yangjing قادر است با افزایش در تعداد و تحرک اسپرم ها و همچنین کاهش شاخص های آپوپتوزی در بافت بیضه، میزان سمیت دستگاه تولید مثلی متعاقب تجویز CP را در موش نر کاهش دهد. آن ها همچنین شاهد کاهش قابل ملاحظه ای در نسبت بیان پروتئین های Bax/Bcl-2 بودند؛ بنابراین پیشنهاد نمودند که کپسول Yangjing می تواند با کاهش میزان آپوپتوز در بافت بیضه اثرات سمی CP روی دستگاه تولید مثل نر را کاهش دهد (۸۱).

بحث:

ناباروری مردان فشار قابل توجهی را به زوجین وارد می کند. نقص در روند اسپرماتوژنز مشترک ترین دلیل در ناباروری مردان می باشد (۸۲). ثابت شده است که سیکلوفسفامید باعث بروز سمیت در بیضه شده و سلول های سری اسپرماتوژنز را دچار دژنراسیون

می کند؛ همچنین تولید آندروژن ها را در موش های نر بالغ مهار می کند. احتمال می رود که سیکلوفسفامید با تأثیر بر ترشح LH، سبب مهار سلول های لایدیگ شده که این امر نیز سبب کاهش تولید هورمون تستوسترون شده در نتیجه اسپرماتوژنز دچار نقص شده است (۸۳). کاهش در تعداد اسپرم ها نیز به دلیل افزایش میزان رادیکال های آزاد اکسیژن می باشد که می تواند به دلیل ایجاد رادیکال های آزاد اکسیژن تولید شده توسط سیکلوفسفامید باشد؛ زیرا سیکلوفسفامید علاوه بر تغییرات آنزیمی و هورمونی قادر است باعث بروز استرس اکسیداتیو نیز گردد (۸۶-۸۴). آنتی اکسیدان ها قادرند رادیکال های آزاد اکسیژن را مهار کرده، استرس اکسیداتیو را کاهش داده و عوارض ناشی از آن را به حداقل برسانند. گیاهان و ترکیبات گیاهی معرفی شده در این مطالعه به دلیل وجود ترکیبات آنتی اکسیدانی جهت کاهش استرس اکسیداتیو بسیار مفید می باشند و افزایش شاخص های استرس اکسیداتیو توسط سیکلوفسفامید و تأثیر آن بر روی سمیت دستگاه تناسلی در مطالعات ارائه شده، در این مطالعه نشان داده شده است؛ همچنین

تأثیر کاهش استرس اکسیداتیو توسط گیاه درمانی در تمامی آن ها ذکر گردیده است. تمامی گیاهان در این مقالات دارای ترکیباتی نظیر فلاونوئیدها بودند. فلاونوئیدها ترکیبات فنولی هستند که در بسیاری از گیاهان وجود دارند و دارای خاصیت آنتی اکسیدانی قوی می باشند (۸۷).

نتیجه گیری:

نتایج این مطالعه نشان داد، گیاهانی که دارای ترکیبات آنتی اکسیدانی نظیر فلاونوئیدها هستند، قادرند سمیت ناشی از تجویز سیکلوفسفامید را که سبب بروز استرس اکسیداتیو و افزایش رادیکال های آزاد می گردند، در بافت بیضه کاهش دهند و از این طریق اثرات محافظتی خود را در برابر عوارض جانبی دارو نشان دهند.

تشکر و قدردانی:

از کلیه دوستانی که در نگارش این مقاله ما را راهنمایی نمودند، تقدیر و تشکر می گردد.

منابع:

1. Lawson M, Vasilaras A, De Vries A, Mactaggart P, Nicol D. Urological implications of cyclophosphamide and ifosfamide. *Scand J Urol Nephrol*. 2008; 42(4): 309-17.
2. Tripathi DN, Jena GB. Intervention of astaxanthin against cyclophosphamide-induced oxidative stress and DNA damage: a study in mice. *Chem Biol Interact*. 2009; 180(3): 398-406.
3. Viaud S, Saccheri F, Mignot G, Yamazaki T, Daillere R, Hannani D, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science*. 2013; 342(6161): 971-6.
4. Ghiringhelli F, Larmonier N, Schmitt E, Parcellier A, Cathelin D, Garrido C, et al. CD⁴⁺CD²⁵⁺ regulatory T cells suppress tumor immunity but are sensitive to cyclophosphamide which allows immunotherapy of established tumors to be curative. *Eur J Immunol*. 2004; 34(2): 336-44.
5. Schiavoni G, Sistigu A, Valentini M, Mattei F, Sestili P, Spadaro F, et al. Cyclophosphamide synergizes with type I interferons through systemic dendritic cell reactivation and induction of immunogenic tumor apoptosis. *Cancer Res*. 2011; 71(3): 768-78.
6. Kehrer JP, Biswal SS. The molecular effects of acrolein. *Toxicol Sci*. 2000; 57(1): 6-15.
7. Ren S, Yang JS, Kalthorn TF, Slaterry JT. Oxidation of cyclophosphamide to 4-hydroxycyclophosphamide and deschloroethylcyclophosphamide in human liver microsomes. *Cancer Res*. 1997; 57(19): 4229-35.

8. Korkmaz A, Topal T, Oter S. Pathophysiological aspects of cyclophosphamide and ifosfamide induced hemorrhagic cystitis; implication of reactive oxygen and nitrogen species as well as PARP activation. *Cell Biol Toxicol*. 2007; 23(5): 303-12.
9. Abraham P, Rabi S, Selvakumar D. Protective effect of aminoguanidine against oxidative stress and bladder injury in cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in rat. *Cell Biochem Funct*. 2009; 27(1): 56-62.
10. Dantas AC, Batista-Junior FF, Macedo LF, Mendes MN, Azevedo IM, Medeiros AC. Protective effect of simvastatin in the cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in rats. *Acta Cir Bras*. 2010; 25(1): 43-6.
11. Kenney LB, Laufer MR, Grant FD, Grier H, Diller L. High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. *Cancer*. 2001; 91(3): 613-21.
12. Hales BF, Robaire B. Paternally mediated effects on development. *Dev Reprod Toxicol*. 2005: 125.
13. Sotomayor RE, Sega GA, Cumming RB. Unscheduled DNA synthesis in spermatogenic cells of mice treated in vivo with the indirect alkylating agents cyclophosphamide and mitomen. *Mutat Res*. 1978; 50(2): 229-40.
14. Ghasemiboron M, Mansori E, Asadi-Samani M, Kooti W, Foroutan-Rad M, Bashiri S, et al. Effect of ointment with cabbage, pomegranate peel, and common plantain on wound healing in male rat. *J Shahrekord Univ Med Sci*. 2014; 15(6): 92-100.
15. Kooti W, Ghasemi-boroon M, Ghafourian M, Asadi-Samani M, Harizi M, Sharafi-Ahvazi N, et al. The effects of celery leave extract on male hormones in rats. *J Herb Med Pharmacol* 2015; 4(2): 56-60.
16. Kooti W, Ali-Akbari S, Asadi-Samani M, Ghadery H, Ashtary-Larky D. A review on medicinal plant of *Apium graveolens*. *Adv Herb Med*. 2014; 1 (1): 48-59.
17. Jafarpour N, Abbasi-Maleki S, Asadi-Samani M, Khayatnouri MH. Evaluation of antidepressant-like effect of hydroalcoholic extract of *Passiflora incarnata* in animal models of depression in male mice. *J Herb Med Pharmacol*. 2014; 3(1): 41-5.
18. Kooti W, Moradi M, Ali-Akbari S, Sharafi-Ahvazi N, Asadi-Samani M, Ashtary-Larky D. Therapeutic and pharmacological potential of *Foeniculum vulgare* Mill: a review. *J HerbMed Pharmacol*. 2015; 4(1): 1-9.
19. Amanpour R, Abbasi-Maleki S, Neyriz-Naghadehi M, Asadi-Samani M. Antibacterial effects of *Solanum tuberosum* peel ethanol extract in vitro. *J Herb Med Pharmacol*. 2015; 4(2): 45-8.
20. Hamoonnavard S, Bahrami A, Razmjo M, Asadi-Samani M, Hatami-Lak M. Evaluation of *Nerium oleander* aqueous extract effect on *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermis*. *J Shahrekord Univ Med Sci*. 2013; 15 (1): 46-56.
21. Modaresi M, Pouriyanzadeh A, Asadi-Samani M. Antiepileptic activity of hydroalcoholic extract of basil in mice. *J Herb Med Pharmacol*. 2014; 3(1): 57-60.
22. Mousavi M, Baharara J, Asadi-Samani M. Anti-angiogenesis effect of crocus sativus L. extract on matrix metalloproteinase gene activities in human breast carcinoma cells. *J Herb Med Pharmacol*. 2014; 3(2): 101-5.
23. Baharara J, Zafar Balanejad S, Kamareh E, Asadi-Samani M. The effects of green tea extract on teratogenicity induced by low frequency electromagnetic field on bone marrow Balb/C mice embryo. *J Herb Med Pharmacol*. 2014; 3(1): 47-51.
24. Majidian Eydgahi S, Baharara J, Zafar Balanezhad S, Asadi Samani M. The synergic effect of glycyrrhizic acid and low frequency electromagnetic field on angiogenesis in chick chorioallantoic membrane. *Avicenna J Phytomed*. 2015; 5(3):174-81.
25. Baharara J, Amini E, Salek-Abdollahi F, Nikdel N, Asadi-Samani M. Protective effect of date palm pollen (*Phoenix dactylifera*) on sperm parameters and sexual hormones in male NMRI mice exposed to low frequency electromagnetic field (50 Hz). *J Herb Med Pharmacol*. 2015; 4(3): 75-80.
26. Farokhi F, Kafash-farkhad N, Asadi-Samani M. Preventive effects of hydro-alcoholic extract of *Prangos ferulacea* (L.) Lindl. on kidney damages of diabetic rats induced by alloxan. *J Shahrekord Univ Med Sci*. 2013; 14(6): 72-81.

27. Abdel-Fattah AM, Matsumoto K, Watanabe H. Antinociceptive effects of *Nigella sativa* oil and its major component, thymoquinone, in mice. *Eur J Pharmacol.* 2000; 400(1): 89-97.
28. Heshmati J, Namazi N, Memarzadeh M-R, Taghizadeh M, Kolahdooz F. *Nigella sativa* oil affects glucose metabolism and lipid concentrations in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Food Res Int.* 2015; 70: 87-93.
29. Rahman SA, Dawood NFS, Basha SS, Kamarzaman S. Protective Effect of Black Seed *Nigella sativa* (L.) Against Cyclophosphamide-Induced Toxicity on Reproductive and Acrosomal Function in Mice. *Middle East J Sci Res.* 2013; 17(7): 955-64.
30. Frei B, Higdon JV. Antioxidant activity of tea polyphenols in vivo: evidence from animal studies. *J Nutr.* 2003; 133(10): 3275S-84S.
31. Zanchi MM, Manfredini V, dos Santos Brum D, Vargas LM, Spiazzi CC, Soares MB, et al. Green tea infusion improves cyclophosphamide-induced damage on male mice reproductive system. *Toxicol Rep.* 2015; 2: 252-60.
32. Kang KS, Kim HY, Pyo JS, Yokozawa T. Increase in the free radical scavenging activity of ginseng by heat-processing. *Biol Pharm Bull.* 2006; 29(4): 750-4.
33. Cheng LQ, Kim MK, Lee JW, Lee YJ, Yang DC. Conversion of major ginsenoside Rb1 to ginsenoside F2 by *Caulobacter leidyia*. *Biotechnol Lett.* 2006; 28(14): 1121-7.
34. Akram H, Ghaderi Pakdel F, Ahmadi A, Zare S. Beneficial effects of american ginseng on epididymal sperm analyses in cyclophosphamide treated rats. *Cell J.* 2012; 14(2): 116-21.
35. Khaki A, Khaki AA, Hajhosseini L, Golzar FS, Ainehchi N. The anti-oxidant effects of ginger and cinnamon on spermatogenesis dys-function of diabetes rats. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2014; 11(4): 1-8.
36. Nkang A, Omokaro D, Egbe A, Amanke G. Variations in fatty acid proportions during desiccation of *Telfairia occidentalis* seeds harvested at physiological and agronomic maturity. *Afr J Biotechnol.* 2003; 2(2): 33-9.
37. Mohamadi F, Nikzad H, Taherian A, Taghizadeh M, Azami-Tameh A, Naderian H, et al. Combined Effect of Ginger and Pumpkin Seed Extracts on Rat Testis and Serum Biochemical Parameters after Cyclophosphamide Treatment. *Anat Sci J.* 2014; 11(1): 33-40.
38. Aghaei S, Nikzad H, Taghizadeh M, Tameh AA, Taherian A, Moravveji A. Protective effect of pumpkin seed extract on sperm characteristics, biochemical parameters and epididymal histology in adult male rats treated with cyclophosphamide. *Andrologia.* 2014; 46(8): 927-35.
39. Mohammadi F, Nikzad H, Taghizadeh M, Taherian A, Azami-Tameh A, Hosseini SM, et al. Protective effect of *Zingiber officinale* extract on rat testis after cyclophosphamide treatment. *Andrologia.* 2014; 46(6): 680-6.
40. Sheykh N, Safari M, Araghchiyan M, Zeraati F. Effect of cinnamon, sumac and pepper on Glykh reaction to albumin in vitro. *J Med Herb.* 2003; 2(7): 13.
41. Ghaffarie T, Johari H, Najafian M, Kargar H. Effect of Hydroalcoholic Extract of Cinnamon on the Pituitary-Gonadal Axis in Adult Male Rats under Chemotherapy by Cyclophosphamide. *Zahedan J Res Med Sci.* 2014; 16(3): 16-20.
42. Yao M, Ritchie HE, Brown-Woodman PD. A reproductive screening test of hawthorn. *J Ethnopharmacol.* 2008; 118(1): 127-32.
43. Jalali AS, Hasanzadeh S, Malekinejad H. Chemoprotective effect of *Crataegus monogyna* aqueous extract against cyclophosphamide-induced reproductive toxicity. *Vet Res Forum.* 2011; 2(4): 266-73.
44. Baliga MS, Bhat HP, Joseph N, Fazal F. Phytochemistry and medicinal uses of the bael fruit (*Aegle marmelos* Correa): A concise review. *Food Res Int.* 2011; 44(7): 1768-75.
45. Ch S, Devi KR. Antigenotoxic effects of *Aegle marmelos* Fruit Extract in Cyclophosphamide Induced Chromosomal Aberrations and Aberrant Sperms in Germ Cells of Swiss Albino Mice. *Int J Pure App Biosci.* 2015; 3(5): 178-83.
46. Kushwah A, Patil B, Thippeswamy B. Effect of *Phyllanthus fraternus* on fructose induced insulin resistance in rats. *Int J Pharmacol.* 2010; 6(5): 624-30.
47. Singh S, Lata S, Tiwari KN. Antioxidant potential of *Phyllanthus fraternus* Webster on cyclophosphamide induced changes in sperm characteristics and testicular oxidative damage in mice. *Indian J Exp Biol.* 2015; 53(10): 647-56.

48. Mitich LW. Intriguing world of weeds: Yarrow - the herb of Achilles. *Weed Technol.* 1990; 4: 451-3.
49. Jalali AS, Hasanzadeh S, Malekinejad H. Beneficial effects of *Achillea millefolium* aqueous extract against cyclophosphamide-induced reproductive toxicity. *J Exp Integr Med.* 2013; 3(2): 113-9.
50. Jalali AS, Hasanzadeh S, Malekinejad H. *Achillea millefolium* inflorescence aqueous extract ameliorates cyclophosphamide-induced toxicity in rat testis: stereological evidences. *Chinese J Nat Med.* 2012; 10(4): 247-54.
51. Manasathien J, Indrapichate K, Intarapichet K-O. Antioxidant activity and bioefficacy of pomegranate *Punica granatum* Linn. peel and seed extracts. *Glob J Pharmacol.* 2012; 6(2): 131-41.
52. Debjit B, Harish G, Pragati Kumar B, Duraivel S, Aravind G, Sampath Kumar KP. *Punica granatum* and Its Health Benefits. *J Pharmacog Photochem.* 2013; 1(5): 28-35.
53. Bhargavan D, Shetty H, Krishna A. Ameliorative effect of *punica granatum* ethanolic extract in cyclophosphamide induced testicular toxicity in male wistar rats. *Int J Appl Biol Pharm Technol.* 2015; 6(3): 229-36.
54. Yoshitake T, Yoshitake S, Kehr J. The Ginkgo biloba extract EGb 761(R) and its main constituent flavonoids and ginkgolides increase extracellular dopamine levels in the rat prefrontal cortex. *Br J Pharmacol.* 2010; 159(3): 659-68.
55. Smith JV, Luo Y. Studies on molecular mechanisms of Ginkgo biloba extract. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2004; 64(4): 465-72.
56. Sakr S, Mahran HA, Abo-El-Yazid SM. Effect of Ginkgo biloba extract on cyclophosphamide-induced reproductive toxicity and oxidative stress in male albino mice. *World J Pharm Sci.* 2015; 3(1): 16-25.
57. Zhang Y, Li X, Ruan J, Wang T, Dong Y, Hao J, et al. Oleanane type saponins from the stems of *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao. *Fitoterapia.* 2015; 109: 99-105.
58. Kim W, Kim SH, Park SK, Chang MS. *Astragalus membranaceus* ameliorates reproductive toxicity induced by cyclophosphamide in male mice. *Phytother Res.* 2012; 26(9): 1418-21.
59. Khalil MI, Ibrahim MM, El-Gaaly GA, Sultan AS. *Trigonella foenum* (Fenugreek) Induced Apoptosis in Hepatocellular Carcinoma Cell Line, HepG2, Mediated by Upregulation of p53 and Proliferating Cell Nuclear Antigen. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 914645.
60. Sakr SA, Mahran HA, Abo-El-Yazid SM. Effect of fenugreek seeds extract on cyclophosphamide-induced histomorphometrical, ultrastructural and biochemical changes in testes of albino mice. *Toxicol Ind Health.* 2012; 28(3): 276-88.
61. Birdane FM, Cemek M, Birdane YO, Gulcin I, Buyukokuroglu ME. Beneficial effects of *Foeniculum vulgare* on ethanol-induced acute gastric mucosal injury in rats. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(4): 607-11.
62. Tripathi P, Tripathi R, Patel RK, Pancholi SS. Investigation of antimutagenic potential of *Foeniculum vulgare* essential oil on cyclophosphamide induced genotoxicity and oxidative stress in mice. *Drug Chem Toxicol.* 2013; 36(1): 35-41.
63. Jamzad Z. A new species of the genus *Satureja* (Labiatae) from Iran. *Iran J Bot.* 1994; 6(2): 215-8.
64. Rezvanfar M, Sadrkhanlou R, Ahmadi A, Shojaei-Sadee H, Rezvanfar M, Mohammadirad A, et al. Protection of cyclophosphamide-induced toxicity in reproductive tract histology, sperm characteristics, and DNA damage by an herbal source; evidence for role of free-radical toxic stress. *Hum Exp Toxicol.* 2008; 27(12): 901-10.
65. Xu F, Ding Y, Guo Y, Liu B, Kou Z, Xiao W, et al. Anti-osteoporosis effect of *Epimedium* via an estrogen-like mechanism based on a system-level approach. *J Ethnopharmacol.* 2016; 177: 148-60.
66. Huang W, Zeng S, Xiao G, Wei G, Liao S, Chen J, et al. Elucidating the biosynthetic and regulatory mechanisms of flavonoid-derived bioactive components in *Epimedium sagittatum*. *Front Plant Sci.* 2015; 6: 689.
67. Ning M, Kai K, ShiWeng L. Advances in studies on chemical constituents and pharmaceutical activities in species of *Epimedium*. *Acta Bot Boreal-Occid Sin.* 2010; 30(5): 1063-73.

68. Yuan D, Wang H, He H, Jia L, He Y, Wang T, et al. Protective effects of total flavonoids from Epimedium on the male mouse reproductive system against cyclophosphamide-induced oxidative injury by up-regulating the expressions of SOD3 and GPX1. *Phytother Res*. 2014; 28(1): 88-97.
69. Korani MS, Farbood Y, Sarkaki A, Fathi Moghaddam H, Taghi Mansouri M. Protective effects of gallic acid against chronic cerebral hypoperfusion-induced cognitive deficit and brain oxidative damage in rats. *Eur J Pharmacol*. 2014; 733: 62-7.
70. Bhouri W, Boubaker J, Skandrani I, Ghedira K, Chekir Ghedira L. Investigation of the apoptotic way induced by digallic acid in human lymphoblastoid TK6 cells. *Cancer Cell Int*. 2012; 12(1): 26.
71. Choi HJ, Song JH, Bhatt LR, Baek SH. Anti-human rhinovirus activity of gallic acid possessing antioxidant capacity. *Phytother Res*. 2010; 24(9): 1292-6.
72. Oyagbemi AA, Omobowale TO, Saba AB, Adedara IA, Olowu ER, Akinrinde AS, et al. Gallic acid protects against cyclophosphamide-induced toxicity in testis and epididymis of rats. *Andrologia*. 2015.
73. Pashikanti S, de Alba DR, Boissonneault GA, Cervantes-Laurean D. Rutin metabolites: novel inhibitors of nonoxidative advanced glycation end products. *Free Radic Biol Med*. 2010; 48(5): 656-63.
74. Guo R, Wei P. Studies on the antioxidant effect of rutin in the microenvironment of cationic micelles. *Microchim Acta*. 2008; 161(1-2): 233-9.
75. Abarikwu SO, Otuechere CA, Ekor M, Monwuba K, Osobu D. Rutin Ameliorates Cyclophosphamide-induced Reproductive Toxicity in Male Rats. *Toxicol Int*. 2012; 19(2): 207-14.
76. Zaslowski C. Chinese Herbal Medicine: Formulas and Strategies [Book Review]. 2009.
77. Li R, Qin L, Wang Y. [Experimental study on preventive effect of traditional Chinese medicine replenishing recipe on acute oxygen toxicity caused by hyperbaric oxygen]. *Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi Zhongguo Zhongxiyi jiehe zazhi= Chinese journal of integrated traditional and Western medicine/ Zhongguo Zhong xi yi jie he xue hui, Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 1998; 18(10): 623-5.
78. Oh MS, Chang MS, Park W, Kim do R, Bae H, Huh Y, et al. Yukmijihwang-tang protects against cyclophosphamide-induced reproductive toxicity. *Reprod Toxicol*. 2007; 24(3-4): 365-70.
79. Jin B, Huang Y, Xia X, Wang X, Yang X, Zhou Z. Effect of Yangjing capsule and Xinxibao on sperm DNA integrity of patients with male infertility. *Chinese J Androl*. 2006; 20(12): 45-9.
80. Jin B, Huang Y, Yang X, Shang X, Lu X, Wang X. Clinical observation on treatment of oligospermatisn with yangjing capsule. *J Nanjing TCM Univ*. 2006; 22(5): 286-9.
81. Zhao H, Jin B, Zhang X, Cui Y, Sun D, Gao C, et al. Yangjing Capsule Ameliorates Spermatogenesis in Male Mice Exposed to Cyclophosphamide. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015; 2015: 980583.
82. Anawalt BD. Approach to male infertility and induction of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(9): 3532-42.
83. Ayala A, Munoz MF, Arguelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014; 2014: 360438.
84. Lui RC, Laregina MC, Herbold DR, Johnson FE. Testicular cytotoxicity of intravenous doxorubicin in rats. *J Urol*. 1986; 136(4): 940-3.
85. Selvakumar E, Prahalathan C, Mythili Y, Varalakshmi P. Beneficial effects of DL-alpha-lipoic acid on cyclophosphamide-induced oxidative stress in mitochondrial fractions of rat testis. *Chem Biol Interact*. 2005; 152(1): 59-66.
86. Selvakumar E, Prahalathan C, Mythili Y, Varalakshmi P. Protective effect of DL-alpha-lipoic acid in cyclophosphamide induced oxidative injury in rat testis. *Reprod Toxicol*. 2004; 19(2): 163-7.
87. Pietta PG. Flavonoids as antioxidants. *J Natural Prod*. 2000; 63(7): 1035-42.

Systematic review of the role of medicinal plants and derived components on reduction of cyclophosphamide-induced toxicity in male genital system

Afkhami-Ardakani M¹, Asadi-Samani M^{2*}, Salehian-Dehkordi M³, Latifi E⁴

¹Student, Urmia University, Urmia, I.R. Iran; ²Student Research Committee, Medical Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, I.R. Iran;

³BSc, Islamic Azad University, Shahrekord Branch, Shahrekord, I.R. Iran;

⁴Student, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, I.R. Iran.

Received: 20/Jan/2016 Accepted: 23/Jan/2016

Background and aims: Despite having significant pharmaceutical effects on several diseases, cyclophosphamide, a chemical drug, is associated with several side effects limiting its use to some extent. This review article was aimed to review the protective effects of medicinal plants and the derived compounds from them on reducing the cyclophosphamide-induced side effects in male genital system and the role of the plants in reducing these side effects.

Methods: For this review article, the key words cyclophosphamide, male genital system, toxicity, cancer, chemotherapy, and side effects in combination with the terms medicinal plants, herbal medicines, and natural components were searched for in databases Information Sciences Institute, PubMed, Scopus, and Google Scholar. Based on the inclusion criteria, 20 articles published from 2000 to 2015 were selected and included in the study.

Results: Of 20 articles, 13 articles addressed plant extracts, 3 articles addressed plant active components, two articles addressed oil essences, and two articles addressed herbal medicines, and their basic properties, protective effect, and effective components on cyclophosphamide-induced toxicity in male reproductive system were discussed.

Conclusion: Findings of this study indicated that the plants with antioxidant components, such as flavonoids, are able to reduce the toxicity in testes due to prescription of cyclophosphamide that causes oxidative stress and increase in free radicals. Therefore, it is recommended that the plants with significant antioxidant effects are prescribed alongside with cyclophosphamide and their effects are compared with the plants and the components derived from them whose protective effects have been already examined.

Keywords: Cyclophosphamide, Male genital system, Oxidative stress, Phenolic compounds.

Cite this article as: Afkhami-Ardakani M, Asadi-Samani M, Salehian-Dehkordi M, Latifi E. Systematic review of the role of medicinal plants and derived components on reduction of cyclophosphamide-induced toxicity in male genital system. J Shahrekord Univ Med Sci. 2016; 17(Suppl): 136-148.

***Corresponding author:**

Student Research Committee, Medical Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, I.R. Iran. Tel: 00989132853914, E-mail: biology_2011@yahoo.com